UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956 -- N° 111

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ANOMALIE D'ALDER

THÈSE
pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 20 Juillet 1956

PAR

Paul-Léon CASTANET

Né à Toulon (Var) le 21 Aout 1931

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
& DES TROUPES COLONIALES
DIPLOMÉ DE MÉDECINE TROPICALE

Examinateurs de la Thèse	MM. de GRAILLY, professeur	*Président*
	DELMAS-MARSALET, profes^{r}	*Juges*
	BLANC, agrégé	
	MARTIN-DUPONT, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE A. LAVIELLE
183, Rue Malbec, 183

1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547307_0001

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956 -- N° 111

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ANOMALIE D'ALDER

THÈSE
pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 20 Juillet 1956

PAR

Paul-Léon CASTANET

Né à Toulon (Var) le 21 Aout 1931

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
& DES TROUPES COLONIALES
DIPLOMÉ DE MÉDECINE TROPICALE

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Examinateurs de la Thèse :

MM. de GRAILLY, professeur ..... *Président*
DELMAS-MARSALET, profes[illegible] } *Juges*
BLANC, agrégé ..... } *Juges*
MARTIN-DUPONT, agrégé .... } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE A. LAVIELLE
183, Rue Malbec, 183

1956

FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.
DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR :** M. TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX, MAURIAC.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DE GRAILLY
	BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
	MASSE
Clinique d'accouchements	RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anat. patholog. et microsc. clin.	N...
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie.	MAYER
Hygiène et Cl. de la tuberculose	PIECHAUD
Méd. légale et méd. du travail.	DERVILLEE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale.	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM
Pathologie générale et expérim.	SARIC
Clinique ophtalmologique	BESSIERE
Clin. chir. infantile et orthopéd.	POUYANNE
Clin. méd. et des mal. infect..	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale.	TAYEAU
Physique médicale et pharmac.	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clin. des malad. des voies urin.	DARGET
Clin. des mal. nerv. et mentales	DELMAS-MARSALET
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique..	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrol. thérapeut. et climatol.	DUBARRY
Carcinologie	LACHAPELE

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie),
Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie), M. CAZAUX (Pharmacien 3e Section)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie pathologique	LEGER
Anatomie	RIGAUD
	CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
	ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
	QUILICHINI

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES AGREGE :

M. STOLL (Histologie).

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
	LENG-LEVY
	MORETTI
	LAVIGNOLLE
	MARTIN-DUPONT
	DAVID-CHAUSSE
	J. RIVIERE
Chirurgie générale	LAUMONIER
	CHAVANNAZ
	VILLAR
	TINGAUD
	DEPAULIS
	DARMAILLACQ

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE
	FAUGERE
Ophtalmologie	CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
	M. PORTMANN.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et méd. du trav.	L'EPEE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLEMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
	FAUGERE
Puériculture	VERGER
	PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiol. végét.	TEMPERE
Chimie biologique	MAROUEVILLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR
	CHAVANNAZ
	TINGAUD
	LAPORTE
	DARMAILLACQ

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE.
Séméiologie médicale	LAVIGNOLLE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN
	LENG-LEVY
	MORETTI
	DAVID-CHAUSSE
	RIVIERE
	MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MA FIANCÉE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE
DES TROUPES COLONIALES ET DE LA MARINE

A Monsieur le Médecin-Général de 2e Classe LAHILLONNE

Directeur de l'Ecole Principale, du Service de Santé,
de la Marine et de la France d'Outre-Mer,
Médecin des Hôpitaux Maritimes,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de Guerre 1939-1945,
Officier du Mérite Maritime,

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe CONSTANS
Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer,
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de Guerre 1939-1945,

Monsieur le Médecin Principal de la Marine GEYER
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes,
Chef des Travaux de Médecine Tropicale,
Professeur à l'Ecole de Santé Navale,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie,

En témoignage de remerciement et de profond respect.

Monsieur le Médecin Principal de la Marine J. DURIEUX
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes,
Chef du Service Hygiène et Bactériologie
de l'Arrondissement Maritime de Lorient,
Chevalier de la Légion d'honneur,

Qui nous a inspiré cette thèse.
Hommage respectueux.

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE
DES TROUPES COLONIALES ET DE LA MARINE

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS JUGES

A Monsieur le Docteur Cl. MARTIN-DUPONT

Agrégé de Médecine générale,
Assistant des Hôpitaux,

A Monsieur le Docteur BLANC

Agrégé de Neuropsychiatrie,
Médecin des Hôpitaux,

A Monsieur le Professeur P. DELMAS-MARSALET

Professeur de Clinique des Maladies nerveuses et mentales,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique,

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

A Monsieur le Professeur de GRAILLY

Professeur de Clinique Médicale,

Médecin des Hôpitaux,

Membre Correspondant de la Société Médicale

des Hôpitaux de Paris,

Médecin de la Fondation Bergonié (Centre Anticancéreux),

Chevalier de la Légion d'honneur,

Chevalier de l'Ordre de la Santé publique,

Officier de l'Instruction publique,

Croix des Services militaires volontaires,

Qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse

A Monsieur le Docteur H. LÉGER

Maître de Conférences agrégé,

d'Anatomie pathologique,

Médecin des Hôpitaux,

Officier d'Académie,

Qui nous a guidé dans ce travail
par sa haute compétence.

A

Monsieur Jean COLIN

Second-Maître de 1re classe, Infirmier de la Marine,
Certifié Aide-Bactériologue,
Préparateur au Laboratoire de l'Ecole de Santé Navale,
Médaille militaire,
Médaille des Anciens Combattants,
Médaille de la Commémorative d'Indochine,

Que nous remercions pour sa collaboration technique.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ANOMALIE D'ALDER

INTRODUCTION

Les anomalies héréditaires des cellules du sang.

L'objet de ce travail concerne l'anomalie granuleuse constitutionnelle des leucocytes d'Alder. Avant d'en aborder l'étude, en nous basant sur une observation personnelle, il nous paraît indispensable de la situer dans le cadre général des anomalies ou dystrophies héréditaires des cellules du sang en rappelant brièvement les principales d'entre elles.

Il s'agit, en effet, de malformations transmises suivant les lois mendeliennes de la dominance. Elles peuvent atteindre soit les éléments de la série rouge, soit ceux de la série blanche, et se traduire cliniquement tantôt par des formes inapparentes (porteurs simples de la tare), tantôt par des manifestations variables suivant la dystrophie en cause (formes manifestes de la tare).

1° *Anomalies des hématies.*

Elles caractérisent les anémies génotypiques.

a) *Sphérocytose.* — Le sphérocyte est un globule rouge de volume normal, mais dont le diamètre est diminué, et l'épaisseur augmentée. Il se rencontre dans l'ictère hémolytique de Minkowski-Chauffard.

b) *Drépanocytose.* — Le drépanocyte ou sicklocyte est une hématie en forme de faucille qui renferme une hémoglobine anormale ou hémoglobine S.

Cette dystrophie est pratiquement spéciale à la race noire chez laquelle elle est à l'origine des anémies à hématies falciformes ou syndromes sicklémiques.

c) *Leptocytose.* — Le leptocyte est un G.R. anormalement mince et hypochrome et qui contient en outre une proportion importante d'hémoglobine F ou fœtale.

Cette tare se rencontre dans les syndromes thalassémiques ou syndromes hématologiques méditerranéens. Ici, comme dans l'anémie à hématies falciformes, il y a un caractère ethnique et la malformation frappe électivement les sujets originaires du bassin méditerranéen.

d) *Ovalocytose ou elliptocytose.* — L'ovalocyte ou l'elliptocyte est un G.R. de forme elliptique ou ovalaire comme son nom l'indique, sans dominance raciale.

Il se rencontre dans l'elliptocytose constitutionnelle.

2° *Anomalies des leucocytes.*

a) *Anomalie des noyaux.*

Anomalie de Pelger-Huet, ou hyposegmentation constitutionnelle des noyaux des neutrophiles :

Plus de la moitié des polynucléaires neutrophiles ont un noyau simplement encoché, la presque totalité des autres a un noyau bisegmenté et la proportion des noyaux trisegmentés est inférieure à 2 %.

Les noyaux ont en outre un aspect plus court, plus ramassé et leur structure chromatinienne est plus grossière que normalement. Elle n'a pas de caractère pathologique.

— Hypersegmentation constitutionnelle des noyaux neutrophiles :

Elle a été décrite en 1943 par Undritz dans une famille suisse et n'a pas été retrouvée par la suite.

On trouve des polynucléaires, et surtout des neutrophiles dont les noyaux ont quatre segments et parfois même davantage. Leur structure et leur taille sont normales. Elle n'a pas de caractère pathologique.

— Segmentation constitutionnelle moyenne des noyaux éosinophiles.

Elle a été décrite également par Undritz. Elle a ensuite été retrouvée surtout en Suède et aussi en France. Ici, la majorité des éosinophiles n'a pas deux segments nucléaires comme il est normal, mais trois, quatre, et même davantage.

Elle n'a pas de caractère pathologique.

b) *Anomalie du cytoplasme.* — Anomalie granuleuse constitutionnelle des leucocytes, ou anomalie d'Alder. Elle fait l'objet de notre travail. C'est une anomalie de maturation du cytoplasme.

— Trouble polyphile constitutionnel dans la maturation des leucocytes ou anomalie de May-Hegglin.

Dans les neutrophiles et les éosinophiles, le protoplasme basophile des stades jeunes persiste encore dans les cellules même à noyau segmenté, sous forme de corps de Doehle. Par des colorations appropriées on peut mettre aussi en évidence ces corpuscules dans les basophiles et les monocytes.

Les mégacamocytes ont aussi une anomalie du même ordre avec une répartition grossière des granulations : ils ne donnent naissance qu'à des plaquettes géantes et l'on observe une tendance aux hémorragies.

Ces anomalies constitutionnelles des éléments du sang ont fait l'objet de nombreux travaux au cours de ces dernières années, en particulier en ce qui concerne les anomalies des G.R. : il faut signaler notamment les travaux sur les syndromes thalassémiques et sur les syndromes sicklémiques. En outre, les recherches sur les hémoglobines humaines physiologiques et pathologiques (en France, travaux de Roche et Derrien) ont éclairé d'un jour nouveau les problèmes pathogéniques et physiopathologiques posés par ces syndromes.

L'importance qu'ont prises ces recherches sur les tares érythrocytaires peut s'expliquer par le fait qu'elles sont fréquentes, qu'elles ont assez souvent une traduction clinique plus ou moins bruyante et qu'ainsi elles offrent un champ d'étude plus étendu.

Ainsi, par exemple, pour la dystrophie falciforme, en adoptant la moyenne de 20 % des porteurs de la tare parmi la race noire en Afrique, on arrive à un chiffre de 40 millions de porteurs sur une population totale de 200 millions de noirs (FOURQUET).

Au contraire, les anomalies constitutionnelles des globules blancs sont d'observation beaucoup plus rare, et de ce fait beaucoup moins connues. C'est ainsi que nous rapportons le premier cas d'anomalie d'Alder observé en France, tandis que les travaux étrangers en signalent cinquante-sept cas (1954).

Dans ce travail nous donnerons d'abord une description d'ensemble de l'anomalie d'Alder en analysant ses différentes manifestations. Nous rapporterons ensuite un cas personnel rencontré fortuitement et nous le confronterons avec les données précédentes.

Enfin, nous essaierons d'en tirer un essai d'interprétation pathogénique.

ANOMALIE D'ALDER RAPPEL HISTORIQUE

**
*

C'est ALDER qui décrit le premier cette anomalie en Suisse. En effet, dès 1938 il rapporte des modifications particulières des granulations des leucocytes qui avaient été découvertes chez deux membres de la même famille : le frère et la sœur, alors âgé respectivement de 9 et 7 ans. Ces enfants sont issus de parents consanguins. Plus tard, en 1944, il apparut chez ces mêmes enfants des troubles de croissance du squelette caractérisés cliniquement par des altérations des têtes humérale et fémorale et histologiquement par la présence de tissus fibreux entre les noyaux osseux épiphysaires et le tissu cartilagineux voisin.

A la suite de cette publication, d'autres auteurs se sont attachés à en découvrir de nouveaux cas.

C'est ainsi que ROHR, en 1940, trouve l'anomalie chez une femme de 65 ans, puis en 1949, chez une autre femme du même âge, qui n'était pas apparantée à la précédente. Mais ici les troubles osseux ne sont pas présents.

Puis, c'est au tour de REILLY et de ses collaborateurs, en Amérique, de s'attacher à l'étude d'un syndrome connu sous le nom de gargoylisme. Fait nouveau, ils trouvent dans certains de ces cas des granulations dans les leucocytes, qui se sont révélés être identiques à celles de l'anomalie d'Alder, et ainsi ils établissent les premiers, le rapport entre ces deux faits.

Un autre cas intéressant est rapporté en 1947 par Steinbrinck. Dans une famille comportant trois membres, il note la tare chez un seul de ces sujets. Les granulations chez celui-ci sont excessivement grossières et les frottis de moelle osseuse les révèlent déjà au stade de myéloblaste, tandis que les troubles osseux n'existent pas.

La même année, Jordans observe dans tous les leucocytes du sang d'une femme traitée pour diabète, des granulations anormales. Il a alors la chance de pouvoir examiner les membres de la famille de la malade sur trois générations, et il a la surprise de constater que certains d'entre eux sont exempts de toutes modifications, tandis que d'autres sont des porteurs complets comme la malade, et que les derniers sont des porteurs partiels, c'est-à-dire que les granulations apparaissent dans une proportion variable des leucocytes allant de 17 à 26 %. En outre , tous ces sujets son en parfaite santé.

Brugsh rapporte en 1949 un cas avec dystrophie osseuse, puis Lambin et Perters en Belgique citent le cas d'un nourrisson porteur complet de l'anomalie sans troubles osseux. Contrairement au cas de Jordans, l'examen de la famille était parfaitement normal.

En 1950, Leitner signale un cas grave avec troubles osseux et qui se termine par la mort vraisemblablement par panmyélopathie.

La même année, Alder fait état des cas de Valentine et de Dawe en Amérique : chez ceux de Dawe, les granulations anormales apparaissent à la fois dans les neutrophiles et les lymphocytes, et dans ces derniers fréquemment dans des vacuoles.

Un fait intéressant, retrouvé constamment par la suite est mis en évidence, toujours en 1950, par Fanconi, Zellweger et Gasser : il s'agit de la présence de mastocytes tissulaires. Gasser, en particulier, décrit l'observation d'un nourrisson de 10 mois atteint d'un gargoylisme évident, et chez lequel il trouve en outre une anomalie d'Alder. Mais contrairement aux auteurs précédents, les granulations anormales apparaissent seulement dans les lymphocytes et dans des éléments non sanguins (ostéoblastes, revêtement péritonéal de la rate). De plus, il attire l'attention, dans les frottis de ponction sternale sur la présence de basophiles tissulaires (mastocytes) avec granulations en foyer, qui se retrouvent également dans les frottis de ponction-biopsie du foie (cellules épithéliales et cellules de Küpffer), et même au niveau des capillaires de la substance cérébrale.

Six nouveaux cas sont rapportés, en 1951, par Wiedeman chez lesquels des troubles osseux variables sont présents.

En 1953, Swoboda et Wolf mettent en valeur la consanguinité des parents chez un frère et une sœur atteints de l'anomalie d'Alder avec coexistence de troubles osseux.

Encore en 1953, Ullrich et Wiedmann apportent onze cas, groupant ceux de Wiedmann et Grève, Haase, Hernould, Zelleweger : ils ont en commun l'association de dystrophies osseuses et de granulations, surtout abondantes dans les lymphocytes.

Enfin, en 1954, Undritz rassemble dans une étude synthétique l'ensemble de tous les cas connus d'anomalie d'Alder (57), et donne des précisions intéressantes quant à la nature et la coloration de ces granulations.

Ainsi, depuis 1938, le syndrome d'Alder s'est peu à peu individualisée, en même temps que se précisait la possibilité d'adjonction aux granulations anormales des leucocytes — caractère fondamental — d'autres manifestations se traduisant par des troubles de dystrophies osseuses et par une hyperplasie des mastocytes tissulaires. En outre, cette malformation leucocytaire pose un problème génétique. Ce sont ces divers aspects que nous allons envisager maintenant.

LES DIFFERENTES MANIFESTATIONS

DE L'ANOMALIE D'ALDER

A. Les granulations.

1° *Morphologie.* — Les granulations d'Alder qui se substituent aux granulations normales des polynucléaires se présentent sous la forme de grains irréguliers et de taille variable, le plus souvent d'aspect grossier pouvant atteindre de un à plusieurs microns de diamètre. Elles se colorent en violet foncé par le May-Grunwald-Giemsa.

Ces granulations sont tantôt irrégulièrement essaimées dans le cytoplasme de façon diffuse tantôt groupés en amas juxtaposés. Parfois le semis est lâche et uniforme, mais le plus souvent ces granulations sont très abondantes et parfois elles sont si nombreuses qu'elles estompent plus ou moins complètement le noyau.

Elles doivent être distinguées des granulations toxiques de Benda. Celles-ci se rencontrent au cours de certains états pathologiques, en particulier dans la tuberculose. Elles sont moins volumineuses, moins grossières et, en général, toujours moins abondantes que les granulations d'Alder et n'obscurcissent jamais la vision du noyau. En cas de doute, on peut d'ailleurs se rapporter aux polynucléaires éosinophiles qui ne sont pas modifiés dans le cas des granulations toxiques de Benda, mais qui, dans l'anomalie d'Alder, renferment toujours quelques granulations immatures.

2° *Répartition.* — Dans le sang périphérique, ces granulations intéressent plus particulièrement les polynucléaires neutrophiles et elles ont tout à fait l'espect des granulations immatures dans les myélocytes. D'une façon générale, elles sont moins nombreuses dans les éosinophiles et peuvent se présenter à divers stades d'évolution, depuis la granulation indifférenciée, violet foncé, jusqu'à la granulation parfaitement mûre en passant par les teintes brun-terreux. Elles existent également dans les polynucléaires basophiles dont les granulations déjà grossières et foncées normalement, apparaissent seulement plus nombreuses. Il en résulte que les éosinophiles et les basophiles restent le plus souvent faciles à diagnostiquer et que les granulations des éosinophiles en particulier, peuvent apporter un appoint au diagnostic de l'anomalie. A ce point de vue, d'ailleurs, ces éosinophiles rappellent tout à fait les éosinophiles incomplètement évolués qu'on peut rencontrer dans les leucémies myéloïdes.

Au niveau de la moelle osseuse, les frottis révèlent également de telles granulations. Les polynucléaires sont semblables à ceux du sang périphérique, mais il est intéressant de noter le stade d'apparition de ces granulations. C'est ainsi qu'ALDER, puis JORDANS signalent leur apparition aux stades de myélocytes tandis que STEINBRINCK publie une observation dans laquelle la ponction sternale les montre déjà aux stades de myéloblastes. Leur apparition peut donc être très précoce dans la lignée granuleuse.

Dans les autres polynucléaires, c'est-à-dire les lymphocytes et les monocytes, on peut observer une nette augmentation des granulations azurophiles.

En étudiant la répartition de ces granulations dans les diverses cellules blanches, on peut, avec JORDANS, diviser l'anomalie d'Alder en deux grands groupes :

— D'une part, la forme complète (porteur complet).
— D'autre part, les formes incomplètes (porteur partiel).

La forme complète ou classique se caractérise par la présence des granulations d'Alder dans la totalité des polynucléaires neutro, éosino et basophiles et par une augmentation des granulations azurophiles dans une partie plus ou moins importante des lymphocytes et des monocytes.

Les formes incomplètes offrent toute une gamme d'aspects : dans certaines d'entre elles, seule une proportion variable des polynucléaires neutrophiles renferment des granulations anormales, alors que les autres cellules en sont dépourvues. D'autres fois, l'atteinte partielle des neutrophiles s'accompagne d'une augmentation des grains azurophiles des lymphocytes et des monocytes. Enfin, seuls quelquefois, les lymphocytes manifestent une augmentation dans leurs granulations.

Il faut noter, en outre, que les granulations anormales peuvent apparaître dans des éléments non sanguins, tels que les ostéoblastes, les cellules du revêtement péritonéal de la rate et les cellules du foie (Fanconi, Gasser, Zellweger). La ponction-biopsie du foie fait alors apparaître des amas de cellules plus claires avec des granulations en foyer aussi bien dans les cellules épithéliales que dans les cellules de Küpffer.

Aucun auteur, jusqu'ici, n'a signalé la présence de granulations anormales dans les plasmocytes.

Il faut signaler enfin que l'anomalie ne semble pas s'accompagner de modifications du pourcentage des différents éléments de la formule sanguine. De là on peut en déduire qu'il ne s'agit pas d'un trouble de l'hématopoïèse. Reilly, à propos de quatre cas d'anomalie d'Alder avec association de gargoylisme parle d'une réaction leucogénique qui se traduit à la fois par une augmentation des cellules myéloïdes, spécialement des neutrophiles segmentés contenant les granulations anormales et par

une diminution des cellules érythrogènes. Ces modifications n'ont pas retenu l'attention des auteurs qui se sont ultérieurement attachés à l'étude de cette anomalie et ne semblent pas avoir une importance particulière.

3° *Nature.* — Tous les auteurs sont unanimes pour considérer ces granulations d'Alder comme résultant d'un trouble dans le processus normal de maturation des leucocytes. En effet, SCHILLING (cité par STEINBRINCK) dit qu' « on a l'impression d'un empêchement de la maturation des granulations déjà pendant leur génèse, de sorte qu'à la place des granulations régulières et régulièrement réparties apparaissent des formations grasses et anguleuses. On a l'impression qu'il s'agit de figures de division comme les diplocoques d'une culture de staphylocoques, c'est-à-dire d'un début de division qui n'arrive pas à se compléter par suite d'une inhibition ».

Pour UNDRITZ, il s'agirait non pas de granulations basophiles mais azurophiles. Cet auteur a été appuyé dans ce sens par LAVES qui trouve dans les granulations d'Alder, comme dans les granulations azurophiles, un ester de l'acide hyaluronique et vraisemblablement de l'acide ribonucléique et des protéides.

Il faut souligner que la réaction des péroxydases reste normale dans les polynucléaires atteints de l'anomalie. Par ailleurs, la réaction de MacManus pour la mise en évidence des mucoprotéines que nous avons pratiqué dans notre cas donne des résultats identiques à ceux d'un frottis de sang normal.

B. **Les troubles osseux.**

Déjà, dans son observation princeps, ALDER fait mention de troubles osseux chez deux enfants. De nombreuses radiographies montraient des taches d'aspect grignoté, surtout marquées au niveau des têtes fémorales et un peu moins au niveau des têtes humérales. Par endroits, il persistait des plages de cartilage qui ne s'étaient pas ossifiées. Le tissu osseux ainsi modifié était plus maléable que normalement, et ceci se traduisait par une déformation des têtes fémorales « en rouleau ».

En 1944, la fillette mourut de paralysie infantile et par le fait même se présentait de façon inattendue l'occasion de pratiquer des recherches histologiques sur les os. De nombreuses coupes furent effectuées surtout sur des os longs, et plus particulièrement au niveau de la zone de cartilage de conjugaison. Ces examens ont permis de conclure « qu'il existe des troubles de l'ossification enchondrale. Là, en effet, des mottes entières de cartilage sont littéralement poussées dans la spongieuse céphalique. On remarque aussi l'hyperplasie importante des vaisseaux médullaires qui va jusqu'à l'angiomatose. A ce processus fondamental s'ajoutent des phénomènes mécaniques secondaires comme hernies, kystes et modifications dans le sens d'une arthronose déformante avec vascularisation profonde du cartilage articulaire » (ALDER).

Chez le garçon, on a prélevé par biopsie un petit fragment de la tête humérale et les mêmes modifications furent retrouvées.

Par la suite, d'autres auteurs retrouvèrent des anomalies osseuses plus ou moins accentuées. Cependant, comme nous l'avons déjà signalé, il existe des cas d'anomalie d'Alder authentiques sans anomalie osseuse. Il s'agit donc de manifestations inconstantes.

Il était tentant de rapprocher ces troubles osseux de ceux qui apparaissent dans le syndrome connu en France et dans les pays anglo-saxons sous le nom de gargoylisme, et cela d'autant plus que dans ce dernier on trouve parfois une forte granulation des neutrophiles. C'est Reilly qui, le premier, a montré le rapport qui existe entre ce syndrome et une forte granulation des neutrophiles. Or, d'après Undritz, ces granulations sont identiques à celles de l'anomalie d'Alder et il en conclut que celle-ci peut s'associer ou non avec le gargoylisme.

Ce syndrome encore appelé syndrome de Pfaundler-Hurler, du nom des auteurs qui le décrirent les premiers, possède dans la littérature étrangère plusieurs synonymes dont les plus connus sont :

— dysostosis multiplex,
— dysostose épimétaphysaire,
— nanisme familial dysostotique,
— idiotie dysostotique.
— lipochondro dystrophie.

Quoi qu'il en soit, la forme classique de ce syndrome se caractérise par un début précoce, c'est-à-dire qu'elle apparaît déjà chez le jeune enfant. Elle peut comporter quatre symptômes majeurs.

1° Arriération mentale.
2° Opacités cornéennes : dues à des dépôts lipoïdiques.
3° Hépatosplénomégalie : due à une surcharge lipoïdique.
4° Anomalies osseuses, pouvant atteindre :
— Le crâne;
— La colonne vertébrale;
— Les côtes;
— Les os longs.

Ces signes sont inconstants. Seule caractéristique et constante paraît être la déformation de la tête en gargouille de cathédrale qui a donné le nom au syndrome.

Cette forme précoce de gargoylisme doit être distinguée d'une forme tardive décrite par Ullrich dans laquelle les déformations du visage sont beaucoup moins prononcées et les modifications squelettiques différentes du fait que les troubles apparaissent à un âge plus avancé. En outre, dans cette forme, le développement psychique est normal.

Les diverses observations connues d'anomalie d'Alder permettent de dénombrer sur un total de 57 cas, 23 formes complètes dont 13 cas avec troubles osseux et 34 formes incomplètes dont 25 associées à des manifestations osseuses.

Cette constatation permet de suggérer dès maintenant, la possibilité d'un trouble de base commun à l'anomalie d'Alder et au gargoylisme.

C. **Les mastocytes.**

C'est Gasser qui, le premier, attira l'attention sur la présence de basophiles tissulaires ou mastocyes en rapportant l'observation d'un nourrisson atteint de gargoylisme typique. Dans le sang de cet enfant seules les lymphocytes montraient une augmentation des granulations azurophiles. Il a pu mettre en évidence ces mastocytes sur les frottis de moelle osseuse, dans le foie et dans la substance cérébrale au voisinage des capillaires sanguins.

A la suite de ces travaux, d'autres auteurs ont recherché la présence de telles cellules. UNDRITZ, en particulier, les retrouve de façon constante dans les cas d'anomalie d'Alder, mais il ne les a pas constatées dans les cas de gargoylisme pur. Il les considère comme un lien important entre les diverses formes d'anomalie d'Alder.

Mais, ici, les granulations, contrairement à celles des mastocytes normaux, seraient solubles dans l'alcool méthylique. De ce fait, pour les rechercher, il vaut mieux utiliser une coloration au bleu de toluidine, le fixateur du May-Grunwald-Giemsa étant précisément de l'alcool méthylique.

D. **L'hérédité.**

La question de l'hérédité est encore fort mal connue.

JORDANS, en étudiant le sang de sa malade diabétique, eut la surprise de découvrir qu'elle était également porteuse de l'anomalie d'Alder. Il rechercha alors cette anomalie dans les autres membres de la famille de cette malade, et il constata que sa mère en était atteinte ainsi que deux sœurs et un frère, alors que deux autres sœurs en étaient exemptes.

De plus, il la retrouva chez une partie des descendants de la malade et de son frère.

A ce moment, on parla d'hérédité dominante.

Mais, dans les nombreux cas publiés avant et après lui, l'ascendance était exempte d'anomalie.

Il existe, d'autre part, entre l'anomalie d'Alder et le gargoylisme quelques points communs qui méritent d'être soulignés :

En effet, dans les deux cas, on constate souvent que deux individus d'une même fratrie sont touchés alors que les parents sont indemnes.

Et souvent aussi dans les deux cas, on retrouve dans l'ascendance une consanguité qui peut être à l'origine d'une lésion des gènes.

A ce point de vue, il faut rapprocher de l'anomalie d'Alder la tare sanguine décrite par CHEDIAK. Sur treize enfants issus de parents consanguins, neuf sont en parfaite santé, et quatre sont plus blonds et souffrent de photophobie. Ces quatre enfants sont tous décédés. Chez l'un d'eux, avant sa mort, on a pu examiner le sang. Cet examen montre : anémie avec thrombopénie, neutropénie.

Dans les neutrophiles : présence de plages basophiles rappelant le corps de Dochle et de grains grossiers qui se retrouveraient également dans les éosinophiles, lymphocytes et monocytes.

Cette observation montre de nombreuses analogies avec l'Alder : consanguité, atteinte de certains enfants alors que les parents sont indemnes, forte granulation des leucocytes, issue fatale due probablement à une panmyélopathie.

Quoi qu'il en soit actuellement, le problème de l'hérédité demeure inconnu et seules les observations ultérieures permettront peut-être de le résoudre.

OBSERVATION PERSONNELLE

Jusqu'à maintenant les différents cas d'anomalie d'Alder ont été publiés à l'étranger. Nous avons la chance de rapporter la première observation française, et nous pensons que ce modeste travail contribuera à faire découvrir d'autres cas, car les nombreux problèmes que pose cette anomalie ne seront résolus que sur la base de nombreuses observations.

Il s'agit de M. Yannick L... B..., âgé de 19 ans, et exerçant la profession d'apprenti ajusteur à l'arsenal de Lorient. Il ne manipule aucun toxique.

Dans les antécédents, on relève :

— Un eczéma sévère du nourrisson, à l'âge de 3 mois et qui dure environ neuf mois. Il reste sensibilisé et fait facilement des poussées d'eczéma après ingestion de fraises, crustacés, œufs...

— Des maladies infantiles sans complications : rougeole, varicelle, oreillons.

— Primo-infection à l'âge de 9 ans.

Hospitalisé une première fois le 9 août 1950, pour fracture des deux os de l'avant-bras droit, en bois vert et de la styloïde cubitale (à la suite d'un traumatisme). La consolidation est survenue dans les délais normaux. On ne note pas de séquelles cliniques appréciables.

En novembre 1952, à la suite d'une première injection de T.A.B.D.T. il fait une forte réaction vaccinale avec fébricule consécutive traînante, ce qui entraîne une nouvelle hospitalisation.

La deuxième injection de T.A.B.D.T. déclenche l'apparition d'une fièvre élevée (40°) avec état nauséeux, céphalées et importante réaction locorégionale. Durant un peu plus de trois semaines il persiste une température irrégulière vespérale oscillant entre 37°2 et 38°. La troisième injection n'a pas été pratiquée.

Les examens de sang pratiqués à cette époque ont relevé la présence de polynucléaires anormaux, ce qui incite à pratiquer une ponction sternale qui est blanche; le malade refuse ensuite toute nouvelle ponction . Le diagnostic d'anomalie d'Alder n'est pas porté.

La troisième hospitalisation a lieu le 14 mars 1955 pour fatigue générale. C'est à ce moment que le diagnostic d'anomalie d'Alder est posé sur le vu de l'examen hématologique. Mais le sujet se refuse de se prêter à des examens complémentaires.

L'étude plus complète de ce malade a été reprise en juin 1956, après qu'on ait réussi à le convaincre de la nécessité de subir divers examens biologiques et radiologiques, et comme il s'agit d'une hémopathie considérée comme constitutionnelle, elle a également porté sur l'enquête familiale.

L'examen clinique ne permet de déceler aucune manifestation pathologique. En effet, ce sujet ne présente ni anomalie morphologique (morphologie générale) ni intellectuelle. Son état neuropsychique est entièrement satisfaisant. Il fait preuve d'un intelligence vive avec excellente activité professionnelle.

Etat actuel de Yannick.

I. — EXAMENS HEMATOLOGIQUES.

1° *Sang périphérique :*

Nous donnons ci-dessous, pour comparaison, les résultats de quatre hémogrammes pratiqués de 1952 à 1956. Notons, qu'au début, en raison des granulations anormales et de la présence de quelques myélocytes sur les frottis de sang, on avait pensé à une leucémie myéloïde.

	23-12-52	15-3-55	16-1-55	1-6-56	Observations
Taux d'hémoglobine (Gowers)	85 %	90 %	90 %	90 %	
Globules rouges ..	4.920.000 (VG 0,95)	4.344.000 (VG 1,03)	4.416.000 (VG 1,01)	4.128.000 (VG 1,09)	
Globules blancs ..	6.800	3.200	6.400	5.600	
Polynucléaires :					
Neutrophiles	45	50	56	61	
Eosinophiles	0	1	2	2	Coloration au M. G. G
Basophiles	2	0	1	2	
Lymphocytes	43	47	33	28	
Monocytes	10	2	8	6	
Autres cellules ...	très rares myélocytes			1 Myélocyte à granulations d'Alder	

— Diamètre globulaire (hémodiffractomètre de Tzanck) : 7,3 microns.

— Pas d'anisocytase, par d'anisochromie.

— Groupe sanguin A.

— Rh négatif (c.d.e.).

— Plaquettes : 230.000 au mm^3. Leur morphologie est normale, du type cladocytaire. Leur agglutination sur lame est normale.

— Temps de saignement : normal.

— Temps de coagulation : normal.

A. *Morphologie des leucocytes.*

Les anomalies morphologiques constatées sur frottis affectent d'une manière intense les polynucléaires et à un degré moindre les lymphocytes et les monocytes.

— Polynucléaires neutrophiles : Toutes ces cellules sont bourrées de granulations très denses, irrégulières et inégales dans leur taille, de teinte violet foncé. Ces granulations masquent souvent tout ou une partie du noyau.

— Polynucléaires éosinophiles : ces cellules restent aisément identifiables grâce à leur noyau en « binocle » et à leurs granulations dont la majeure partie est du type normal avec une teinte qui s'harmonise avec celle des globules rouges. A côté de cette majorité de grains éosinophiles typiques se trouvent en nombre variable (jusqu'à une douzaine) des granulations immatures de teinte brun terreux ou violet foncé.

— Polynucléaires basophiles : eux aussi se reconnaissent facilement et gardent leur morphologie classique, mais peut-être avec un nombre plus grand de granulations basophiles.

— Lymphocytes : ils sont peu modifiés et il faut vraiment savoir qu'on a affaire à une anomalie d'Alder pour apprécier dans certains d'entre eux une augmentation des granulations azurophiles.

— Monocytes : Ici, les modifications sont plus nettes que pour les lymphocytes. Une partie des monocytes renferme, en effet, des granulations azurophiles nombreuses et souvent grossières au lieu d'une poussière azurophile.

B. *Réaction des préoxydases.*

Cette réaction a été recherchée suivant la technique de Cazal et Roure. Par comparaison avec un frottis de sang normal, la morphologie et la richesse des grains péroxydasiques paraissent tout à fait normales.

C. *Réaction de MacManus.*

La technique pratiquée sur du sang normal montre pour les polynucléaires une image en négatif du noyau alors que le cytoplasme possède une coloration rose violette diffuse. Aucune granulation n'est mise en évidence par cette réaction. Les lymphocytes et les monocytes apparaissent également en négatif. Nos résultats sur les frottis de sang provenant de notre malade sont absolument identiques.

2° *Moelle sternale :*

Le myélogramme pratiqué le 5 juin 1956 donne les résultats suivants :

Myéloblastes	1	Série granulaire : 79 %, dont 38 % d'éléments jeunes.
Promyélocytes	2	
Myélocytes neutrophiles	13	
Myélocytes éosinophiles	1	
Métamyélocytes neutrophiles	20	
Métamyélocytes éosinophiles	1	
Polynucléaires neutrophiles	40	
Polynucléaires éosinophiles	1	
Lymphocytes	16	
Monocytes	5	
	100	

Proérythroblastes	1	21 % éléments blancs.
Erythroblastes basophiles	7	
Erythroblastes polychromatophiles	10	
Erythroblastes orthochromatiques	3	

On note en outre la présence :

— d'assez nombreux noyaux nus,

— d'une cellule-souche indifférenciée,

— d'un plasmocyte.

Les granulations du type Alder apparaissent ici au stade myélocyte. Par ailleurs, aucune anomalie morphologique n'est à signaler.

Nous n'avons pas trouvé de mastocytes sur nos frottis médullaires ni par le bleu de toluidine ni par le MacManus.

II. — EXAMENS BIOLOGIQUES

Divers examens biologiques ont été pratiqués dont les résultats sont les suivants :

— urée sanguine : 0,30 g %,

— cholestérol total : 2,60 g %,

— cholestérol estérifié : 2 g %,

— rapport cholestérol estérifié/cholestérol total : 0,76,

— protides totaux : 82 g %,

— lipides totaux : 10,20 g %.

III. — EXAMENS RADIOGRAPHIQUES

Ils ont été pratiqués sur l'ensemble du squelette et montrent :

Au niveau du crâne :

— une accentuation des sillons vasculaires du diploé,

— une image lacunaire du pariétal droit,

— un aspect en poils de brosse de la voûte, peu marqué,

— une selle turcique un peu fermée, mais sans plus. Cet aspect est attribuable, pensons-nous, au jeune âge du sujet.

Au niveau du thorax :

— un aspect très discret de structure fibrillaire des côtes.

Au niveau du rachis :

— un spina bifida occulta de S1 oblique sans importance majeure. Par ailleurs, aspect normal.

Au niveau du reste du squelette :

— rien de particulier n'est à signaler.

IV. — EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Des examens ophtalmologiques ont révélé l'existence de légères altérations cornéennes :

L'acuité visuelle est de 10/10 pour les deux yeux.

L'examen de la cornée à la lampe à fente montre qu'il n'y a pas d'aspects pathologiques à proprement parler, mais il faut cependant noter :

— la visualisation des filets nerveux cornéens, plus nette à gauche,

— la présence d'une infiltration poussiéreuse diffuse des lames les plus antérieures de la cornée, plus marquée dans l'aire pupillaire gauche.

V. — ENQUETE FAMILIALE

Des grands-parents, seule la grand-mère paternelle est en vie : elle ne présente pas l'anomalie d'Alder.

L'hémogramme du père est normal en ce qui concerne la numération globulaire et la formule leucocytaire. Sur les frottis colorés au May-Grunwald-Giemsa, les neutrophiles présentent des granulations

anormales, mais ici elles sont plus clairsemées et de richesse inégale suivant les polynucléaires. Elles évoquent davantage les granulations toxiques de Benda que les grains immatures d'Alder. Les éosinophiles présentent les mêmes caractéristiques que ceux du fils, c'est-à-dire qu'on y trouve des granulations immatures, mais en général, moins nombreuses. On note aussi une augmentation des granulations azurophiles dans les monocytes et plus rarement dans les lymphocytes. Le père est du groupe O et il est également Rh négatif (c d e).

En ce qui concerne la mère, l'hémogramme est tout à fait normal : elle ne présente pas de trace d'anomalie granulaire. Elle est du groupe A et Rh positive (CDe)

Par contre, la sœur, âgée de 6 ans, présente un aspect du sang tout à fait superposable à celui de son frère. Elle est du groupe A et Rh négatif (c d e). Par ailleurs, les examens radiographiques ne révèlent aucune modification notable (crâne, côtes, épaules, mains, hanches, fémur, colonne dorso-lombaire et sacrum).

L'examen ophtalmologique montre d'une part une acuité visuelle de 9/10 pour l'œil droit, et 10/10 pour l'œil gauche et d'autre part au niveau des deux cornées la présence de filets nerveux parenchymateux et une discrète infiltration poussiéreuse sous-bowmannienne, plus marquée au centre des cornées.

Chez la tante paternelle, l'image histologique des frottis sanguins est un peu semblable à celle du père et attire surtout l'attention par la présence de granulations immatures dans les éosinophiles.

En définitive, de cette observation, il résulte que le frère et la sœur sont des porteurs complets de la tare. Les deux enfants présentent aussi de légères anomalies cornéennes. On note, en outre, chez le frère des lésions osseuses discrètes associées. Dans les ascendants, on retrouve l'anomalie chez le père mais d'une façon moins intense : ce sont les éosinophiles qui, chez lui, sont les plus typiques à ce point de vue. A signaler que ces anomalies leucocytaires ne s'accompagnent d'aucun trouble grave, en particulier, il n'y a pas d'anomalies physiques ou psychiques décelables.

DISCUSSION

Ayant ainsi rapporté cette observation, il nous a paru utile de la confronter avec celles déjà connues pour en souligner les points intéressants.

En ce qui concerne les granulations, leur morphologie, leur colorabilité et leur répartition ne les diffèrent en rien des cas classiques. Les trois types de polynucléaires restent aisément identifiables. La réaction des péroxydases est normale chez les porteurs de la tare. Il semble que nous ayons été les premiers à pratiquer la réaction de MacManus sur les frottis de sang. Malheureusement, cette technique n'apporte rien de nouveau et ne diffère en rien de ce qu'll donne sur un sang normal.

Les troubles osseux n'ont été mis en évidence, que chez le garçon. Mais comme il est impossible de connaître le moment d'apparition et l'évolution à partir des stades jeunes de ces malformations, nous pensons qu'il faut parler chez lui d'anomalie d'Alder complète associée à une dystrophie osseuse discrète. Chez la fillette, aucun trouble de cet ordre n'est visible, et nous sommes en présence chez elle d'un porteur complet simple. Par conséquent, dans une même fratrie, nous trouvons un syndrome différent chez les deux membres qui la composent et ceci est contraire à la plupart des observations antérieures

chez lesquelles les syndromes se présentent de façon indentique chez les deux membres de la fratrie. Cependant, on retrouve chez les deux enfants de légères altérations cornéennes, altérations qui peuvent se rencontrer également dans le gargoylisme.

Les mastocytes, signalées pour la permière fois par GASSER et dont UNDRITZ affirme la présence constante, n'ont pas été retrouvés sur nos frottis de ponction sternale. Quant à leur recherche sur les viscères il est difficile de faire accepter une ponction d'organe à des sujets qui ne sont nullement malades.

Au point de vue de l'hérédité, notre observation n'apporte pas de faits réellement nouveaux. Mais, contrairement à la plupart des cas publiés, qui font ressortir l'atteinte des enfants alors que les parents sont le plus souvent indemnes, elle nous montre chez le père et la tante paternelle la présence de l'anomalie réelle, mais à un degré moins accusé. Il semble donc, que dans notre cas particulier, il faille rechercher la tare dans la branche paternelle. Dernier point à souligner, les parents ne sont pas consanguins.

Quoi qu'il en soit, notre observation ne nous apporte pas de faits suffisamment solides pour expliquer le mode de transmission de cette anomalie.

ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE

On sait que les hémopathies génotypiques, c'est-à-dire constitutionnelles et héréditaires sont très diverses et que parmi elles les anémies génotypiques dont la tare est représentée par une malformation des érythrocytes, constituent une famille assez homogène.

Pour ces anémies génotypiques, la pathogénie a été éclairée au cours de ces dernières années, du moins en ce qui concerne les syndromes thalassémiques et sicklémiques par des troubles de l'hémoglobinogénèse.

Au point de vue génétique, la tare globulaire est transmise suivant les lois mendéliennes de la dominance. Pour les porteurs simples de la tare (formes inapparentes) les travaux de NEEL ont montré que le gène pathologique est transmis à dose unique, et qu'il s'agit d'un sujet hétérozygotique. Au contraire, chez les sujets atteints de la forme manifeste d'une de ces anémies, il s'agit d'homozygotie, c'est-à-dire, il faut que les deux ascendants soient porteurs de la tare. Nous pouvons donc considérer la question de la pathogénie sous ce double aspect génotypique d'une part, et physiopathologique d'autre part.

1° *Le problème de l'hérédité.*

En ce qui concerne l'aspect génotypique de l'anomalie d'Alder, la question n'est pas encore résolue. En effet, si dans certaines observations on trouve un porteur de l'anomalie chez l'un des ascendants du malade, comme dans notre cas, d'autres observations, par contre, ne décèlent pas la tare chez les ascendants.

Il n'est donc pas possible de dire si l'anomalie se transmet comme un caractère dominant ou récessif. Par ailleurs, il aurait été évidemment d'un grand intérêt de trouver un cas où les deux géniteurs seraient porteurs de l'anomalie. Malheureusement, cette éventualité ne s'est pas encore présentée jusqu'à ce jour, et ainsi, il n'est pas possible de savoir si dans ce cas on aurait affaire à une manifestation clinique bruyante et non plus à une découverte fortuite d'examens de routine, à une curiosité en général sans conséquence pathologique grave.

2° *Le problème physiopathologique.*

La nature et la signification des granulations leucocytaires normales sont discutées. Pour les granulations des polynucléaires neutrophiles on considère qu'elles font partie intégrante du cytoplasme dont elle représente un aspect physique. Au point de vue chimique, elles seraient constituées par des lipoprotéides et du fer. Dans les granulations d'Alder nous avons vu que Laves avait mis en évidence des mucoprotéides et des acides ribonucléiques.

On aurait pu penser qu'en considérant les troubles osseux, l'afflux des mastocytes tissulaires signalés par GASSER et les granulations immatures d'Alder, il était logique de rechercher à ces trois manifestations un dénominateur commun qui pourrait éclairer le mécanisme de production de l'anomalie d'Alder.

Dans le mécanisme enzymatique de l'ossification envisagée sous son aspect biochimique, on attribue un rôle essentiel au glycogène et aux phosphatases. Ainsi, pour GUTMAN, le glycogène serait la source des esters phosphoriques susceptibles d'être hydrolysés par la phosphatase osseuse. Donc, la glycogénolyse paraît être un processus essentiel de la phase préparatoire de l'ossification.

D'autre part, on sait que les mastocytes tissulaires sont riches en mucopoly saccharides et sont MacManus positif. Mais les granulations des polynucléaires aussi bien celle des polynucléaires normaux que celles de l'anomalie d'Alder sont MacManus négatif, alors que le protoplasme dans les deux cas présente une coloration rose diffuse, donc MacManus positif.

Mais, d'une part la nature chimique exacte de ces granulations n'est pas définitivement établie, d'autre part, on sait que la spécificité de la réaction de MacManus n'est pas absolue vis-à-vis des hydrates de carbone. En effet, la condition nécessaire et suffisante pour avoir une réaction positive est la présence au niveau d'un corps chimique de deux groupes oxhydryles adjacents, ou d'un groupement oxhydryle adjacent à une fonction amine primaire. Ce groupement particulier peut ne pas exister pour certains hydrates de carbone et donner ainsi une réaction MacManus négative.

Ainsi, on pourrait émettre l'hypothèse, séduisante, que le dénominateur commun de ces manifestations pourrait se traduire par un trouble du métabolisme des mucopoly saccharides. Pour Undritz : « Le syndrome de Hurler et l'anomalie d'Alder ne sont peut-être que deux manifestations différentes d'une même diathèse complexe, encore mal définie touchant le métabolisme des hydrates de carbone. »

CONCLUSIONS

Au cours de ce travail, nous avons situé dans une première partie, la place qu'occupe l'anomalie d'Alder au sein des différentes anomalies constitutionnelles des éléments du sang en rappelant les principales d'entre elles.

Dans une deuxième partie, nous avons décrit les différentes manifestations de cette anomalie en analysant en particulier, la morphologie, la constitution, la coloration des granulations, les troubles osseux et leur rapport avec le gargoylisme, les mastocytes et leur signification au cours de cette anomalie, enfin le problème de l'hérédité.

Ensuite, nous avons rapporté le premier cas français d'anomalie d'Alder, et nous avons souligné qu'elle ne nous apportait pas de faits suffisants quant à son mode de transmission, mais qu'elle posait le problème de l'association troubles sanguins, troubles osseux.

Enfin, dans une dernière partie, nous avons émis l'hypothèse que ces deux perturbations peuvent relever d'un même trouble, dont le dénominateur commun est représenté par un trouble du métabolisme des mucopolysaccharides.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. SIGALAS.

Vu :
Le Président du Jury,
DE GRAILLY,

Bordeaux, le 5 juillet 1956.

Vu et Permis d'imprimer :

Bordeaux, le 7 juillet 1956.

Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ALDER (A.). — *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1939, 183-372.

— *Helv. Med. Acta*, 1944, *11*, 161.

— *J. Suisse Med.*, 1950, *80*, 1095.

BESSIS (M.). — Traité de cytologie sanguine. (Masson, édit.), Paris 1954.

BRUGSCH (H.). — *Z. Ges. inn. Med. u. Grenzgeb.*, 1949, *4*, 1.

CARTIER (P.). — Mécanisme enzymatique de l'ossification. *Exposés annuels de biochimie Médicale*, 1952, 14e série, 73.

CHEDIAK (M.-M.). — *Rev. d'hématol.*, 1952, *7*, 362.

DAOULAS (Y.). — Contribution à l'étude des mastocytes tissulaires. Thèse Bordeaux, 1954.

DUPRÉ (A.). — Contribution à l'étude histochimique des glucides de la peau humaine. Thèse Toulouse, 1952.

FANCONI (G.). — *J. Suisse Méd.*, 1950, *80*, 1097.

GASSER (C.). — *J. Suisse Méd.*, 1950, *80*, 41 et 1097.

GASSER (C.) et ZELLWEGER (H.). — VIe Congrès Intern. Pédiatrie, Zurich, 1950.

GRASSET (A.). — *Presse Méd.*, 1955, *63*, n° 3, 50.

HURLER (G.). — *Z. Kinderheilk*, 1919, *24*, 220.

JORDANS (G.-H.-W.). — *Acta Medica Scand.*, 1947, *129*, 348.

— *Ned. Tijd. v. Geneesk*, 1947, *91*, 1552.

KAMMERER (Th.), MATHIS (M.) et WAC KENHEIM (A.). — *Presse Méd.*, 1955, *63*, n° 68, 1386.

LAMBIN (P.) et PEETERS (R.). — *Le Sang*, 1949, *20*, 481.

LAMY (M.), POGNAN (C.) et SCHWEISGUTH (O.). — Rapport au XXVIe Congrès Français de Médecine, Paris 1947.

LAWLER (S.-D.). — IXe Congrès Intern. de Génétique, Bellagio, 30 août 1953.

LEITNER (St-J.). — *J. Suisse Méd.*, 1951, *81*, 1256.

LINDSAY (St.), REILLY (W.-A.), GOTHAM (Th.-J.) et SKAHEN (R.). — *Am. J. Dis. of Children*, 1948, *76*, 239.

REILLY (W.-A.). — *Am. J. Dis. of Children*, 1941, *62*, 489.

REILLY (W.-A.) et LINDSAY (St). — *Am. J. Dis. of Children*, 1948, *75*, 595.

ROHR (K.). — *Das Menschliche Knochenmark*, 1. Aufl. Thieme, Leipzig, 1940, p. 222.

— *Das Menschliche Knochenmark*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, 1949, p. 298.

STEINBRINCK (W.). — *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1948, *193*, 577.

ULLRICH (O.). — *Erg. Inn. Med.*, 1943, *63*, 930.

ULLRICH (O.) et WIEDEMANN (H.-R.). — *Klin. Wschr.*, 1953, *31*, 107.

UNDRITZ (E.). — *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 1938, 307.

— *Helv. Med. Acta*, 1944, *11*, 172.

— *Helv. Med. Acta*, 1947, *14*, 310.

— *Rev. d'hématol.*, 1950, *5*, 644.

— *J. Suisse Med.*, 1953, *83*, 1032.

— *Le Sang*, 1954, *25*, 296.

WIEDEMANN (H.-R.). — *Helv. Paed. Acta*, 1949, *4*, 77.

— *Ztschr. f. Kinderheilk.*, 1951, *70*, 81.

* *
*

Travail du Laboratoire d'Anatomie pathologique de l'Hôpital Saint-André, à Bordeaux.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Dédicaces	5
Introduction	13
Rappel historique	19
Les Différentes manifestations .	23
Observation personnelle . .	33
Tableaux comparatifs . . .	35 et 37
Discussion	41
Essai d'interprétation pathogénique	43
Conclusions.	47
Serment	49
Bibliographie	51